



TITLE:

前立腺癌(既治療例)に対する3ヵ月徐放性LH-RH agonist,TAP-144-SR(3M)(リユープリンSR注射用キット11.25)の臨床効果の検討

AUTHOR(S):

小磯, 謙吉; 赤座, 英之; 内藤, 誠二; 宇佐美, 道之; 塚本, 泰司; 島崎, 淳; 古武, 敏彦; ... 吉中, 亮治; 小野内, 仁志; 横川, 潔

CITATION:

小磯, 謙吉 ...[et al]. 前立腺癌(既治療例)に対する3ヵ月徐放性LH-RH agonist,TAP-144-SR(3M)(リユープリンSR注射用キット11.25)の臨床効果の検討. 泌尿器科紀要 2002, 48(12): 781-795

ISSUE DATE:

2002-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114877>

RIGHT:

前立腺癌（既治療例）に対する 3 カ月徐放性 LH-RH agonist, TAP-144-SR (3M) (リュープリン SR 注射用キット11.25) の臨床効果の検討

せんぽ東京高輪病院 院長

小 磯 謙 吉*

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

(主任：内藤誠二教授)

内 藤 誠 二**

札幌医科大学泌尿器科 (主任：塚本泰司教授)

塚 本 泰 司**

大阪府立成人病センター (診療局長：古武敏彦)

古 武 敏 彦***

東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻
生物統計学/疫学/予防保健学 (主任：大橋靖雄教授)

大 橋 靖 雄****

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部

日本開発センター 臨床企画部門

小野内 仁 志*****

筑波大学臨床医学系泌尿器科学教室

(主任：赤座英之教授)

赤 座 英 之**

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長：宇佐美道之)

宇佐美 道 之**

千葉大学名誉教授

島 崎 淳***

群馬大学医学部泌尿器科 (主任：山中英壽教授)

山 中 英 壽***

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部

日本開発センター 統計解析部統計グループ

吉 中 亮 治*****

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部

メディカルディレクター

横 川 潔*****

CLINICAL EFFECTS OF A 3-MONTH FORMULATION LH-RH AGONIST, TAP-144-SR (3M) IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Kenichi KOISO

From Senpo Tokyo Takanaka Hospital

Seiji NAITO

*From the Department of Urology, Graduate School
of Medical Sciences, Kyusyu University*

Taiji TSUKAMOTO

*From the Department of Urology, Institute of
Clinical Medicine, University of Sapporo*

Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Medical Examination,
Osaka Medical Center for Cancer
and Cardiovascular Diseases*

Yasuo OOHASHI

*From the Department of Epidemiology and
Biostatistics, School of Health Science
and Nursing, the University of Tokyo*

Hitoshi ONOUCHI

*From the Clinical Development Department, Japan
Development Center, Pharmaceutical Development
Division, Takeda Chemical Industries*

Hideyuki AKAZA

*From the Department of Urology, Institute of
Clinical Medicine, University of Tsukuba*

Michiyuki USAMI

*From the Department of Urology, Osaka Medical
Center for Cancer and Cardiovascular Diseases*

Jun SHIMAZAKI

From the University of Chiba

Hidetoshi YAMANAKA

*From the Department of Urology, School
of Medicine, Gunma University*

Ryoji YOSHINAKA

*From the Biostatistics, Pharmaceutical Development
Division, Takeda Chemical Industries*

Kiyoshi YOKOKAWA

*From the Pharmaceutical Research Division,
Takeda Chemical Industries*

* 医学専門家, ** 治験調整・症例判定委員会委員, *** 効果安全性評価委員会委員
**** 医学統計アドバイザー, ***** 治験依頼者

前立腺癌 (既治療例) における TAP-144-SR (3M) 反復投与時のホルモン・薬物動態, 有効性および安全性について, 既存の TAP-144-SR (1M) と比較検討したので報告する。

対象と方法

本治験は, 前立腺癌患者 (既治療例) を対象として, 1999年8月から2000年12月まで, 全国32施設 (Table 2) による多施設共同試験として実施した。なお, 本治験の実施にあたっては, GCP (1997年3月27日厚生省令第28号) およびヘルシンキ宣言 (1996年

改訂版) を遵守して実施した。

1. 目的

主要目的として, 前立腺癌患者 (既治療例) に対する TAP-144-SR (3M) の有効性および安全性を確認するために, ① TAP-144-SR (3M) のホルモン動態について, 血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果が TAP-144-SR (1M) に対して臨床的に劣らないこと, および②両剤の薬物血中動態が同等であることを無作為割付けによる非盲検群間比較試験により比較検討するとともに, ③安全性について, 両剤の自他覚的症状および臨床検査値異常変動の内容, 頻度に

Table 2. Sites of investigation (names of medical centers participating in the clinical trial)

治験実施医療機関名	治験責任 医師名	治験分担医師名
北海道大学医学部附属病院	篠原 信雄	出村 孝義, 原林 透
岩手医科大学医学部附属病院	小池 博之	鈴木 泰
自治医科大学附属病院	村石 修	湯澤 政行, 鈴木 一実
筑波大学附属病院	赤座 英之*	内田 克紀, 河合 弘二
茨城県立中央病院	大谷 幹伸	白岩 浩志, 岩崎 明郎
千葉県がんセンター	丸岡 正幸	西川 泰世, 浜野 公明
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院	川地 義雄	磯部 英行, 村上 幸人, 長尾 慶治, 東 直隆, 渡辺 良太, 萩島 達也, 花澤喜三郎, 水野 太起
国家公務員共済組合連合会虎の門病院	小松 秀樹	金村三樹郎, 北原 研, 小田 裕之, 佐藤 俊和, 村田 浩克, 伊達 庸二
慶応義塾大学病院	村井 勝	橘 政昭, 中島 淳, 大東 貴志
東京医科大学病院	秋山 昭人	間宮 良美, 伊藤 貴章, 相澤 卓, 山本 真也
東京女子医科大学病院	東間 紘	龍治 修, 伊藤 文夫
順天堂大学医学部附属順天堂医院	藤目 真	東 直隆, 和久本芳彰, 石井 義之
東京大学医学部附属病院	北村 唯一	武内 巧, 近藤 靖司, 加藤 温, 今野 尚子, 上條 利幸, 本間 之夫, 富田 京一, 土井 直人
横浜市立大学医学部附属病院	穂坂 正彦	上村 博司, 岸田 健, 武田 光正, 野口 純男, 池田伊知郎, 藤浪 潔
国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院	福岡 洋	酒井 直樹, 近藤 慶一, 池田伊知郎, 土屋ふとし
労働福祉事業団横浜労災病院	山口 邦雄	納谷 幸男, 永田 真樹, 荒木 千裕, 井上 淳, 細木 茂, 小嶋 隆英
東海大学医学部附属病院	木下 英親	河村 信夫, 宮北 英司, 白井 幸男, 恩田 一, 友松 秀哲, 島 正則, 小方 康生, 三好 玲, 徳永 正俊
静岡県立総合病院	西尾 恭規	岡田 卓也, 塚崎 秀樹
名古屋第一赤十字病院	村瀬 達良	加藤久美子, 佐井 紹徳, 鈴木 弘一
岐阜市民病院	坂 義人	伊藤 康久, 楊 睦正, 増栄 成泰, 山田伸一郎
大阪市立総合医療センター	早原 信行	杉本 俊門, 坂本 亘, 金 卓, 上川 禎則, 石井 啓一, 竹垣 嘉訓
大阪府立成人病センター	宇佐美道之*	黒田 昌男, 木内 利明, 細木 茂, 前田 修, 目黒 則男
大阪市立大学医学部附属病院	岸本 武利	山本 啓介, 和田 誠次, 仲谷 達也, 杉村 一誠, 池本 慎一, 吉村 力男, 川嶋 秀紀, 西阪 誠泰
大阪大学医学部附属病院	奥山 明彦	野々村祝夫, 西村 和郎
大阪医科大学附属病院	勝岡 洋治	郷司 和男
近畿大学医学部附属病院	杉山 高秀	上島 成也, 松田 久雄
岡山大学医学部附属病院	津島 知靖	那須 保友, 雑賀 隆史, 新 良治, 日下 信行
高松赤十字病院	沼田 明	川西 泰夫, 山本 明, 小島 圭二, 岸本 大輝, 山口 邦久, 中達 弘能, 李 慶寿
高知医科大学医学部附属病院	執印 太郎	小松 文都, 笠原高太郎, 山崎 一郎
九州大学医学部附属病院	内藤 誠二*	古賀 寛史, 坂本 直孝, 中村 元信, 中島 信能
原三信病院	山口 秋人	小松 潔, 武井実根雄, 明利 浩行, 宮崎 薫, 道永 成, 小野 誠之, 瀬口 博史, 中島のぶよ, 野間 秀哉, 猪口 淳一, 原川 律子, 分田 裕順, 北城 守文, 野村 博之, 向井尚一郎, 川上 由美, 加野 雅子, 南里 正晴
麻生セメント株式会社飯塚病院	松岡 弘文	石田 浩三, 平 浩志, 西村 敬史, 中原 王寿

* Members of the Coordinating Committee (Names in random order).

大差がないことを確認した。

副次目的として、前立腺癌患者（既治療例）に対して両剤の抗腫瘍効果を比較検討した。

2. 対 象

対象は病理組織学的に前立腺癌と診断され、以下の条件を満たす患者とした。なお、年齢、入院・外来については不問とした。

(1) 前立腺癌取り扱い規約による臨床病期分類が stage C～D の患者（但し stage B でもホルモン療法適応の症例を含む）

(2) 測定または評価可能病変を有し、performance status（以下、PS）が grade 0～3 の患者（ただし、骨転移によるみかけ上の grade 4 を含む）

(3) 治験薬投与前の市販薬リュープリン®注射用 3.75 投与期間が 28 カ月以内の患者

(4) 治験薬投与前の市販薬リュープリン®注射用 3.75 により「前立腺癌の判定基準」に基づく総合効果が stable 以上が得られた患者

(5) 治験薬投与前の PSA が市販薬リュープリン®注射用 3.75 投与前の PSA に対して「前立腺癌の判定基準」に基づく評価で CR または PR が 12 週間以上持続した患者

(6) 活動性の重複癌がなく、6 カ月以上の生存が期待される患者

(7) 治験薬投与開始前 4 週以内の検査において、骨髓（白血球数、血小板数）、肝臓（GOT、GPT、総ビリルビン）、腎臓（血清クレアチニン）の測定値が施設基準値の 2 倍以内（上限）、0.6 倍以内（下限）の患者

また、以下の基準に該当する患者は対象から除外した。

(8) 本剤の成分または合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者

(9) 市販薬リュープリン®注射用 3.75 以外の LH-RH アゴニスト投与歴のある患者

(10) 治験薬投与前 1 カ月以内に抗癌剤またはエストロゲン製剤が投与された患者

(11) 重篤な合併症を有する患者

なお、本治験の実施にあたっては、治験開始に先立ち治験内容などを全ての患者に説明し、文書により治験参加の同意を得た。

3. 試験方法

本試験は TAP-144-SR (1M) を対照薬とした無作為割付による多施設共同の非盲検群間比較試験とした。

(1) 症例の登録および治験薬の割付方法

症例の登録は FAX による中央登録システムを利用し、割付責任者（㈱ベルシステム24）が実施した。なお、登録の際、割付責任者は対象の適格性を確認後、

①治験開始前より併用しているアンチ・アンドロゲン製剤の有無および種類（併用なし、酢酸クロルマジノン、フルタミド、ビカルタミド）、②治験薬投与前の PSA（CR、PR）および③施設（施設内で 2 症例以上の群間差をつけない）を割付因子として考慮し、最小化法による治験薬の動的割付を行った。

(2) 被験薬および対照薬

被験薬である TAP-144-SR (3M) は、TAP-144 を 11.25 mg 含有するマイクロカプセル末と懸濁用液 1 ml が一体となった粉末注射剤で、1 インチ、23 ゲージの注射針がセットされているキット製剤である。

対照薬である TAP-144-SR (1M) は、市販薬リュープリン®注射用 3.75 と同様、TAP-144 を 3.75 mg 含有するマイクロカプセル末と懸濁用液 1 ml が一体となった粉末注射剤で、1 インチ、25 ゲージの注射針がセットされているキット製剤である。

(3) 投与量、投与方法および投与期間

被験薬は、用時、TAP-144-SR (3M) を懸濁用液 (1 ml) で分散させ、TAP-144 として 11.25 mg を 12 週間おきに 2 回皮下投与した。対照薬についても同様に、TAP-144-SR (1M) を懸濁用液 (1 ml) で分散させ、TAP-144 として 3.75 mg を 4 週間おきに 6 回皮下投与した。なお、初回投与は市販薬リュープリン®注射用 3.75 最終投与から 4 週後とした。

(4) 併用治療

治験期間中は、評価項目に影響を及ぼすと考えられる他の抗癌剤、エストロゲン製剤、LH-RH アゴニスト、外科的去勢術、放射線療法の併用は禁止とした。ただし、治験開始前より併用しているアンチ・アンドロゲン製剤および合併症に対する治療は治験期間中、併用可能とした。

(5) 観察・検査項目および実施時期 (Table 1)

①血清中テストステロン濃度

治験薬投与直前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週および 24 週後（又は中止時）の血清中テストステロン濃度を外部測定機関（㈱エスアールエル）で RIA-固相法により一括測定した。

②抗腫瘍効果

評価対象病変（前立腺原発巣、リンパ節転移巣、骨転移巣など）、癌性体腔液（腹水、胸水）および新病変の出現の有無について、治験薬投与開始前、病勢の進行が疑われる場合および治験薬投与 24 週後（または中止時）に観察、測定を実施した。なお、直腸診は治験薬投与前および治験薬投与後 4 週毎に 24 週後（または中止時）まで実施した。

転移病巣に由来する疼痛、原発巣に由来する排尿障害に基づく臨床症状、PS、および癌の進行または改善に伴う体重の増減については治験薬投与開始前および治験薬投与後 4 週毎に 24 週後（または中止時）まで

観察, 測定を実施した。

③腫瘍マーカー

治験薬投与直前, 投与4週, 8週, 12週, 16週, 20週および24週後(又は中止時)の血清中 PSA 濃度を外部測定機関(株)エスアールエル)で一括測定した。なお, 測定キットには Tandem®-R PSA 測定キット(基準値: 4.0 ng/ml)を用いた。

④血清中 TAP-144 (代謝物 M-I を含む) 濃度

治験薬投与直前, 投与1週, 2週, 4週, 5週, 6週, 8週, 9週, 10週, 12週, 16週, 20週および24週後(又は中止時)の血清中 TAP-144 (代謝物 M-I を含む) 濃度を外部測定機関(株)武田分析研究所)で抗体法による RIA で一括測定した。

⑤臨床検査

臨床検査として, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査を治験薬投与前4週以内および投与4週, 8週, 12週, 16週, 20週および24週後(または中止時)に実施した。

⑥有害事象

治験薬投与後に発現した好ましくない症状は有害事象として, 症状名, 程度, 発現日, 処置, 転帰, 治験薬との因果関係および重篤度を症例報告書に記録した。

(6) 判定方法

①去勢レベル維持効果

去勢レベル維持効果とは, 各症例における治験薬投与前~24週後の血清中テストステロン濃度の最大値が去勢レベル以下に収まることをいう。その去勢レベル維持効果のみられた症例の割合を去勢レベル維持率として算出した。なお, 本治験における血清中テストステロン濃度の去勢レベルは 100 ng/dl と設定した。

②抗腫瘍効果

治験薬投与24週後(または中止時)の抗腫瘍効果を「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準(以下: 「前立腺癌の判定基準」と省略)」²⁾ に準じて判定し, 総合効果の維持率[初回治験薬投与開始直前の抗腫瘍効果(stable 以上)がその後治験期間(6カ月間)中維持されている症例の割合]および各病変部位別の維持率(「前立腺癌の判定基準」に基づく判定が CR, PR または NC の症例の割合)を算出した。また, PSA に対する効果についても維持率(「前立腺癌の判定基準」に基づく判定が CR, PR または NC の症例の割合)を算出した。

③有害事象

有害事象については, その程度および治験薬との因果関係を判定した。程度の判定は「日本癌治療学会薬物有害事象判定基準」³⁾ に準じて評価したが, 副作用記載様式に定められていない項目については「1 軽度」「2. 中等度」「3. 高度」および「4. 極めて高

度」の4段階で評価した。また, 治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」および「関連なし」の4分類で評価した。

(7) 中止 脱落例および治験実施計画書からの逸脱の取扱い

中止 脱落した症例および治験実施計画書からの逸脱の取扱いについて, 事前に定めた取扱い基準にしたがって取扱い, そこで定められていない問題に対する取扱いは医学専門家と医学統計アドバイザーと協議し, 最終的に症例検討委員に確認のうえ各症例の取扱いを決定した。

(8) 解析方法

主要な患者背景因子の分布の群間での均衡性の検定には, データの尺度の性質に応じて分割表 χ^2 検定, 2 標本 Wilcoxon 検定, 2 標本 t 検定を用いた。

血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果は, 「ホルモン動態データの解析対象集団(治験実施計画書適合例)」を解析対象とし, 維持率について群間差の両側信頼区間(信頼係数: 95%)を算出した。なお, 非劣性の許容限界は7%に設定した。

血清中 TAP-144 (代謝物 M-I 含む) 濃度の AUC_{1~12W} について, 「薬物動態データの解析対象集団(治験実施計画書適合例)」を解析対象とし, AUC_{1~12W} の対数変換値について, 平均値の群間差の両側信頼区間(信頼係数: 90%)を算出した。なお, 採血実施の可能性を考慮し厳密な生物学的同等性基準(対数変換値の両側90%信頼区間が $\log(0.80) = -0.097 \sim \log(1.25) = 0.097$ 以内に収まること)を必須条件とせず, TAP-144-SR (3M) の平均値が TAP-144-SR (1M) の90~111%以内に収まることを達成基準とした。

「前立腺癌の判定基準」にしたがった総合効果について, 薬剤群ごとに頻度集計を行い, 維持率について2×2分割表 χ^2 検定を適用した。また, その維持率について, 群間差の両側信頼区間(信頼係数: 95%)を算出した。なお, 評価欠測例は分母に含めて解析を行った。

結 果

1 対象症例

前立腺癌患者104例をスクリーニングした結果, うち1例は治験薬投与前の臨床検査結果から不適格であることが判明したので, 103例に治験薬を割り付けた。さらに, 同意撤回のため治験薬を投与しなかった患者が2例みられたので, 最終的には101例の患者に治験薬を投与した(Table 3)。

中止症例は, 原疾患悪化のため中止した症例が1例, 治験薬の用法・用量違反のため中止した症例が3

Table 3. Disposition of the enrolled patients

	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	合計
登録例数	51	52	103
完了例数	49	45	94
中止例数	1	3	4
内訳			
原疾患悪化	1	—	1
用法・用量違反	—	1	1
・治験薬投与忘れ	—	2	2
・割付薬剤以外の治験薬または他の薬剤に変更して投与	1	4	5
脱落例数			
同意撤回	—	2	2
・治験薬投与前に同意撤回	—	1	1
・去勢術希望のため	—	1	1
・通院困難のため	1	—	1
転医			

Note: Figures denote number of patients.

例みられた。脱落症例は、同意撤回のため脱落した症例が4例みられ、その他、治験薬との因果関係が否定された肺腫瘍、脳腫瘍の措置のため転医した症例が1例みられた。これら中止・脱落症例の取扱いについては、「ホルモン動態データの解析対象集団」では全症例不採用、「薬物動態データの解析対象集団」では「TAP-144-SR (1M) 2回目投与忘れ」の1例のみ不採用とし、その他の症例は採用した。また、「最大の解析対象集団」および「安全性データの解析対象集

団」では全例採用した。

治験実施計画書からの逸脱 (Table 4) の取扱いについては、投与日がずれた症例は「ホルモン動態データの解析対象集団」で不採用とした。また、投与不良の症例は「ホルモン動態の解析対象集団」および「薬物動態データの解析対象集団」で不採用とした。ホルモン動態評価に関する逸脱のうち、検査必須時点 (初回投与開始前、投与12週後および24週後) で評価可能データなしの症例は「ホルモン動態データの解析対象

Table 4. Breakdown of the deviations from the protocol

	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	合計
治験薬投与に関する逸脱			
・治験薬投与前に同意撤回	—	2	2
・割付薬剤以外の治験薬または他の薬剤に変更して投与	—	2	2
内訳			
・投与日ズレ	1	0	1
・投与不良	1	0	1
・割付薬剤以外の治験薬に変更して投与	0	1	1
ホルモン動態評価に関する逸脱			
・検査必須時点で評価データなし	5	5	10
薬物動態評価に関する逸脱			
・投与1-12週後の各検査時点のデータが不備	4	14	18

Note: Figures denote number of patients.

Table 5. Evaluability of patients

投与群	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	合計	検定結果
無作為化された患者	51 (100.0)	52 (100.0)	103 (100.0)	
ホルモンの動態データの解析対象集団 (治験実施計画書適合例)	採用 46 (90.2)	45 (86.5)	91 (88.3)	p=0.5629
不採用	5 (9.8)	7 (13.5)	12 (11.7)	
薬物動態データの解析対象集団 (治験実施計画書適合例)	採用 50 (98.0)	49 (94.2)	99 (96.1)	p=0.3172
不採用	1 (2.0)	3 (5.8)	4 (3.9)	
最大の解析対象集団 (FAS)	採用 51 (100.0)	50 (96.2)	101 (98.1)	p=0.1573
不採用	0	2 (3.8)	2 (1.9)	
安全性データの解析対象集団	採用 51 (100.0)	50 (96.2)	101 (98.1)	p=0.1573
不採用	0	2 (3.8)	2 (1.9)	

Note: Figures denote number of patients and % is shown in (). Test results indicate p value of the 2×2 contingency χ^2 test.

Table 6. Patients' characteristics

項目	区分	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	合計	検定 結果
		46例 (100.0)	45例 (100.0)	91例 (100.0)	
年齢 (歳)	-59	3 (6.5)	3 (6.7)	6 (6.6)	0.9996*
	60-69	14 (30.4)	14 (31.1)	28 (30.8)	
	70-79	22 (47.8)	21 (46.7)	43 (47.3)	0.9659#
	80-	7 (15.2)	7 (15.6)	14 (15.4)	0.9023\$
	平均±標準偏差	71.3 ±7.98	71.1 ±6.95	71.2 ±7.45	
体重 (kg)	平均±標準偏差	61.10±9.069	63.97±9.657	62.52±9.422	0.1481\$
身長 (cm)	平均±標準偏差	161.81±6.015	163.38±6.603	162.59±6.330	—
病理組織学的分化度	高分化	9 (19.6)	8 (17.8)	17 (18.7)	0.8704*
	中分化	24 (52.2)	22 (48.9)	46 (50.5)	
	低分化	13 (28.3)	15 (33.3)	28 (30.8)	0.6298#
病期分類	B	6 (13.0)	5 (11.1)	11 (12.1)	0.9370*
	C	21 (45.7)	22 (48.9)	43 (47.3)	
	D	19 (41.3)	18 (40.0)	37 (40.7)	1.0000#
TNM 分類	T	1 (1c のみ)	1 (2.2)	1 (1.1)	0.4952*
		2 (2a, 2b 含む)	9 (19.6)	8 (17.8)	
		3 (3a, 3b 含む)	25 (54.3)	30 (66.7)	
		4	11 (23.9)	7 (15.6)	
	N	0	36 (78.3)	39 (86.7)	0.2923*
		1	10 (21.7)	6 (13.3)	
		0	30 (65.2)	29 (64.4)	
	M	1 (1a-1c を含む)	16 (34.8)	16 (35.6)	0.9385*
PS	0	46 (100.0)	38 (84.4)	84 (92.3)	—
	1	0	4 (8.9)	4 (4.4)	
	2	0	2 (4.4)	2 (2.2)	
	3	0	1 (2.2)	1 (1.1)	
市販薬 TAP-144-SR (1M) 投与期間 (カ月)	1-12	37 (80.4)	40 (88.9)	77 (84.6)	0.2638*
	13-28	9 (19.6)	5 (11.1)	14 (15.4)	
	平均±標準偏差	8.7±5.38	8.2±4.91	8.4±5.13	0.6765\$
市販薬 TAP-144-SR (1M) 投与による総合効果	CR	12 (26.1)	12 (26.7)	24 (26.4)	0.9098*
	PR	31 (67.4)	31 (68.9)	62 (68.1)	
	Stable	3 (6.5)	2 (4.4)	5 (5.5)	0.8343#
市販薬 TAP-144-SR (1M) 投与による PSA 判定	CR	42 (91.3)	40 (88.9)	82 (90.1)	0.6996*
	PR	4 (8.7)	5 (11.1)	9 (9.9)	
治験開始時までの前立腺癌に対する薬物治療	なし	8 (17.4)	6 (13.3)	14 (15.4)	—
	あり	38 (82.6)	39 (86.7)	77 (84.6)	
有の内訳 (重複集計)	アンチ・アンドロゲン製剤	37	37	74	—
	抗癌剤	2	2	4	
	エストロゲン製剤	4	7	11	
アンチ・アンドロゲン製剤の併用	なし	22 (47.8)	19 (42.2)	41 (45.1)	0.7590*
	フルタミド ビカルタミド	14 (30.4)	17 (37.8)	31 (34.1)	
	酢酸クロルマジノン	10 (21.7)	9 (20.0)	19 (20.9)	
合併症	なし	16 (34.8)	12 (26.7)	28 (30.8)	—
	あり	30 (65.2)	33 (73.3)	63 (69.2)	
有の内訳 (重複集計)	中枢・末梢神経系疾患	6	7	13	—
	視覚疾患	2	3	5	
	消化管疾患	9	9	18	
	肝臓・胆管系疾患	5	4	9	
	代謝・栄養疾患	13	6	19	
	循環器系疾患	14	10	24	
	心疾患	10	4	14	
	泌尿器系疾患	13	13	26	
	その他	6	15	21	
併用治療	なし	6 (13.0)	2 (4.4)	8 (8.8)	—
	あり	40 (87.0)	43 (95.6)	83 (91.2)	
有の内訳 (重複集計)	神経系用薬	16	21	37	—
	循環器系用薬	17	18	35	
	消化器系用薬	20	18	38	
	ホルモン薬	14	14	28	
	泌尿器系用薬	13	11	24	
	抗腫瘍薬	16	18	34	
	抗菌薬	7	7	14	
	その他 (併用療法含む)	23	22	45	

Note 1: Figures denote number of patients and % is shown in (). Test results show p value. Note 2: Test results are contingency χ^2 test*, 2-sample Wilcoxon test\$, and 2-sample t test\$. "—" means that "test was not performed"

集団」で不採用とした。薬物動態評価に関する逸脱のうち、投与1～12週後の各検査時点のデータが不備の症例はAUC_{1-12W}の解析のみ不採用とした。なお、「最大の解析対象集団」および「安全性データの解析対象集団」では、これらの治験実施計画書からの逸脱例すべてを採用した。

以上から、「ホルモン動態データの解析対象集団」による解析では91/103例(88.3%)、「薬物動態データの解析対象集団」による解析では99/103例(96.1%)、「最大の解析対象集団」および「安全性データの解析対象集団」による解析では101/103例(98.1%)がそれぞれ対象として採用された(Table 5)。

2. 患者背景

「体重」において薬剤群間での分布に不均衡($p \leq 0.2$)がみられ、TAP-144-SR(3M)群の方がTAP-144-SR(1M)群より低かった。その平均値はTAP-144-SR(3M)群が61.1 kg、TAP-144-SR(1M)群が64.0 kgであった(Table 6)。

3. ホルモン動態(血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果および推移)

両群の「血清中テストステロン濃度の去勢レベル(100 ng/dl)維持効果」の維持率(以下「去勢レベル維持率」と略)は両群とも100%で両群間に差はみら

れなかった(Table 7)。

両群の血清中テストステロン濃度(中央値)の推移についても、両群ともに去勢レベル(100 ng/dl)以下に維持され、同様の推移を示した(Fig. 1)。

4. 有効性

(1) 抗腫瘍効果

「前立腺癌の判定基準」による「総合効果」の維持率はTAP-144-SR(3M)群:80.4%、TAP-144-SR(1M)群:84.0%であり、両群で同様の結果が得られた(Table 8)。

また、「前立腺癌の判定基準」による病変臓器別効果において、「前立腺」の維持率はTAP-144-SR(3M)群:90.2%、TAP-144-SR(1M)群:92.0%であり、両群で同様の結果が得られた。また、その他の転移病巣でも大きな違いはみられなかった(Table 9)。

(2) 腫瘍マーカー(血清中PSA)の推移

両群の「前立腺癌の判定基準」による血清中PSAに対する効果の維持率は、TAP-144-SR(3M)群:90.2%、TAP-144-SR(1M)群:96.0%であり、両群で同様の結果が得られた(Table 10)。また、血清中PSA濃度(中央値)は治験薬投与期間中、正常値(4 ng/ml)よりもさらに低い1 ng/ml以下に抑制されて

Table 7. Effect of maintaining castration level (population evaluable for hormonal kinetics data)

去勢レベル	薬剤群	去勢レベル維持症例数	去勢レベル維持率(%)	両側信頼区間(信頼係数:95%)	群間差の両側信頼区間(3M-1M)(信頼係数:95%)
100 ng/dl	3M	46/46例	100	92.3-100	
	1M	45/45例	100	92.1-100	-7.7-7.9

Note: The effect of maintaining the castration level means that the maximum value of the serum testosterone levels during the period of week 0 to week 24 of treatment is below the castration level.

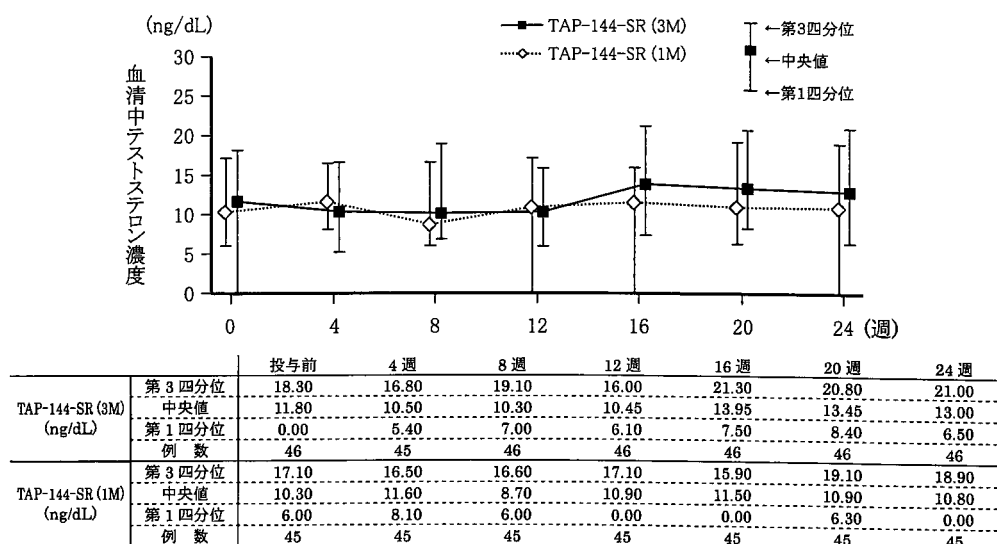


Fig. 1. Changes in serum testosterone concentrations (median) for 24 weeks (population evaluable for hormonal kinetics data). Each point shows median, 1st quarter and 3rd quarter. The limit of detection (5.0 ng/dl) of quantitative analysis was substituted for an undetectable one in statistical calculation.

Table 8. Overall efficacy according to “the judgment criteria for prostate cancer” (FAS)

投与群	CR	PR	Stable	NC	PD	判定不能	維持率 (%) [Stable 以上/ 全症例数]	群間差の両側信頼区間 (3M-1M) (信頼係数: 95%)	検定
TAP-144-SR (3M)	0	0	41 (80.4)	0	9 (17.6)	1 (2.0)	41/51 (80.4)	-18.5-11.3	p=0.6357
TAP-144-SR (1M)	0	3 (6.0)	39 (78.0)	1 (2.0)	7 (14.0)	0	42/50 (84.0)		

Note: Figures denote number of patients and % is shown in (). Test results are 2×2 contingency χ^2 test.

Table 9. Effects by lesion according to the “the judgment criteria for prostate cancer” (FAS)

病巣	投与群	CR	PR	NC	PD	判定不能	計	維持率 (%) (NC 以上の割合)	検定
前立腺	TAP-144-SR (3M)	0	0	46	4	1	51	46/51 (90.2)	P=0.7504
	TAP-144-SR (1M)	0	1	45	4	0	50	46/50 (92.0)	
骨	TAP-144-SR (3M)	1	3	7	3	4	18	11/18 (61.1)	p=0.8040
	TAP-144-SR (1M)	0	4	9	3	4	20	13/20 (65.0)	
リンパ節	TAP-144-SR (3M)	1	0	2	0	3	6	3/ 6 (50.0)	p=0.5582
	TAP-144-SR (1M)	0	1	1	1	3	6	2/ 6 (33.3)	
肺	TAP-144-SR (3M)	0	0	1	0	18	19	1/19 (5.3)	—
	TAP-144-SR (1M)	0	0	0	0	14	14	—	

Note: Figures denote number of patients and % is shown in (). Test results are 2×2 contingency χ^2 test. No applicable patients for liver and soft tissues.

Table 10. Effects against PSA according to the “the judgment criteria for prostate cancer” (FAS)

投与群	CR	PR	NC	PD	維持率 (%)	検定
TAP-144-SR (3M)	0	0	46	5	46/51 (90.2)	p=0.2509
TAP-144-SR (1M)	3	1	44	2	48/50 (96.0)	

Note: Figures denote number of patients and % is shown in (). Test results are 2×2 contingency χ^2 test.

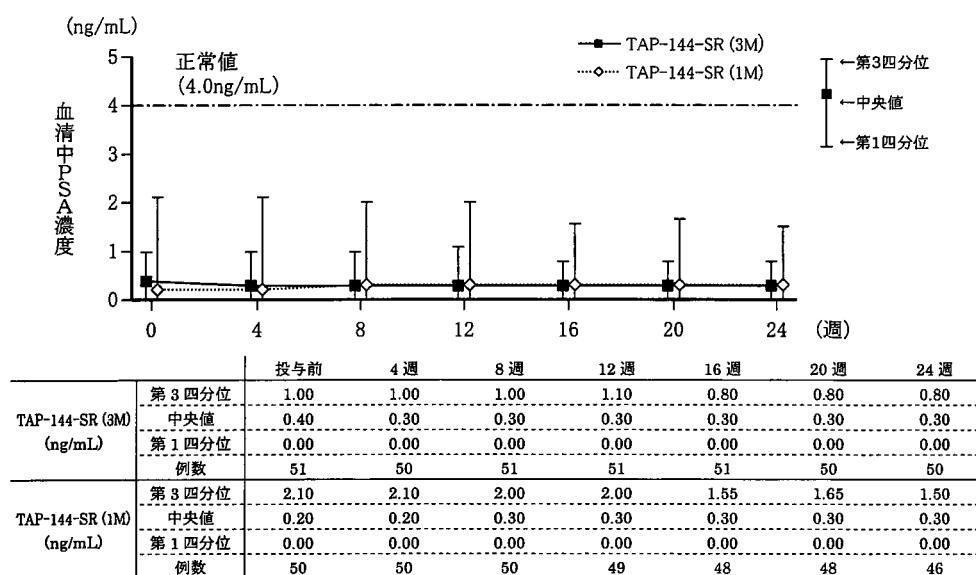


Fig. 2. Changes of serum PSA concentrations (median) for 24 weeks. Each point shows median, 1st quarter and 3rd quarter. The limit of detection (0.2 ng/ml) of quantitative analysis was substituted for an undetectable one in statistical calculation.

推移した (Fig. 2).

5. 薬物動態

両製剤の初期放出相 (0 ~ 1 週) を除いた血清中

TAP-144 (代謝物 M-I を含む) 濃度の AUC_{1-12w} 対数変換値の群間差の両側信頼区間 (信頼係数: 90%) では生物学的同等性を示さず, TAP-144-SR (3M) 群

Table 11. Logarithmic transformations of AUC_{1-12W} and the actual measurements of serum TAP-144 (including M-I) (population evaluable for pharmacokinetic data)

投与群	血清中 TAP-144 (M-I を含む) AUC_{1-12W} 対数変換値 (平均±標準偏差)	群間差の両側信頼区間 (3M-1M) (信頼係数: 90%)	血清中 TAP-144 (M-I を含む) AUC_{1-12W} 実測値 (平均±標準偏差)	3M AUC_{1-12W} の 1M AUC_{1-12W} に対する割合
TAP-144-SR (3M)	0.309±0.195 (n=47)	-0.196 - -0.065	2.259±1.148 (n=47)	77.0%
TAP-144-SR (1M)	0.439±0.154 (n=36)		2.932±1.134 (n=36)	

の AUC_{1-12W} 実測値の平均値は TAP-144-SR (1M) 群のその77.0%であった (Table 11).

6. 安全性

全有害事象 (自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動) の発現率は TAP-144-SR (3M) 群で若干高

めであったが, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (因果関係①~③) の発現率は両群で同様の結果が得られた (Table 12).

治験薬との因果関係が否定できない自他覚的随伴症状のうち, 主なものとして TAP-144-SR (3M) 群で

Table 12. Incidence of adverse events (population evaluable for safety data)

因果関係	薬剤群	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	発現率についての分割表 χ^2 検定
①-③		17 (33.3)	15 (30.0)	p=0.7188
④		30 (58.8)	23 (46.0)	
①-④計		36 (70.6)	29 (58.0)	p=0.1866
評価対象例数		51例	50例	

Note 1: Figures denote number of patients and % is shown in (). Note 2: Causal relationship to study medication: ① Definite, ② Probable, ③ Possible and ④ Not related.

Table 13. Adverse signs and symptoms

投与群	TAP-144-SR (3M)	TAP-144-SR (1M)	合計
評価対象症例数	51	50	101
発現例数	12 (23.5)	9 (18.0)	21 (20.8)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	1 (2.0)	1 (1.0)
	湿疹	1 (2.0)	1 (1.0)
	皮疹	1 (2.0)	1 (1.0)
	皮膚炎	1 (2.0)	1 (1.0)
筋・骨格系障害	関節痛	1 (2.0)	1 (1.0)
	腱鞘炎	1 (2.0)	1 (1.0)
	関節症	1 (2.0)	1 (1.0)
中枢 末梢神経障害	手指のこわばり	2 (4.0)	2 (2.0)
	手指しびれ (感)	1 (2.0)	1 (1.0)
	顎部のこわばり	1 (2.0)	1 (1.0)
自律神経障害	多汗	1 (2.0)	1 (1.0)
	発汗	2 (3.9)	3 (3.0)
消化管障害	下腹部痛	1 (2.0)	1 (1.0)
内分泌障害	女性型乳房	1 (2.0)	1 (1.0)
一般的全身障害	ほてり	2 (3.9)	3 (3.0)
	浮腫	1 (2.0)	1 (1.0)
	腫瘤	1 (2.0)	1 (1.0)
適用部位障害	注射部硬結	1 (2.0)	4 (4.0)
	注射部疼痛性硬結	1 (2.0)	1 (1.0)
抵抗機構障害	化膿	1 (2.0)	1 (1.0)
血管 (心臓外) 障害	脳梗塞	1 (2.0)	1 (1.0)
赤血球障害	貧血	1 (2.0)	1 (1.0)
代謝・栄養障害	高脂血症	1 (2.0)	1 (1.0)

Note 1: % in (). Note 2: The events whose causal relationship to study medication was judged as "definite", "probable" and "possible" were calculated. Note 3: Adverse events were tabulated according to the glossary (J-ART).

「発汗」「ほてり」「注射部硬結（注射部疼痛性硬結を含む）」が各2例（3.9%, 2/51）, TAP-144-SR（1M）群では「注射部硬結」3例（6.0%, 3/50）, 「手指のこわばり」が2例（4.0%, 2/50）, 「発汗」, 「ほてり」が各1例（2.0%, 1/50）みられた。これらの症状の発現例数は両群で大きな違いがなく、その他, TAP-144-SR（3M）群に特に危惧すべき所見もみられなかった（Table 13）。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動のうち、主なものとしては TAP-144-SR（3M）群で AL-P 上昇3例（5.9%, 3/51例）, TAP-144-SR（1M）群で血清 LDH 上昇3例（6.0%, 3/50例）とトリグリセライド上昇3例（6.1%, 3/49例）であった。程度については、中等度の「尿糖陽性」が1例みられたが投与期間中に回復しており、また、その他の異常変動は全て軽度であり、特に危惧すべき異常変動はみられなかった（Table 14）。

各自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動の発現時期が両群で大きく異なる症状および異常変動はみられなかった（Table 15, Table 16）。

重篤な有害事象は10例（TAP-144-SR（3M）群：4

例, TAP-144-SR（1M）群：6例）で発現し、TAP-144-SR（3M）群の「脳梗塞による死亡」以外はすべて治験薬との因果関係が否定された。「脳梗塞による死亡」は治験終了後に発現した事象であったが、TAP-144-SR（3M）との因果関係を否定するだけの十分な評価材料がないため「関連あるかもしれない」と判定された。

考 察

本邦における前立腺癌は、近年罹患患者数の増加が著しく、1995年の新規罹患9,459名、死亡数4,703名から、2015年には各々26,110名、13,494名に達すると予想されている。この発生患者数として3.76倍もの増加予測は固形腫瘍の中で最も上昇率が高い⁴⁾

本邦の前立腺癌に対する内分泌療法は、手術的侵襲を受ける外科的去勢と心血管系の副作用がみられるエストロゲンが主流であったが、リュープリンなどのLH-RH アゴニストが市販されてから、現在ではこれらの薬物去勢が主流となっている。LH-RH アゴニストによる前立腺癌治療は、通常病勢が悪化しない限り長期にわたるため、既に欧米では投与利便性の観点か

Table 14. Abnormal alterations of laboratory variables

薬剤群	TAP-144-SR（3M）		TAP-144-SR（1M）		合計	
評価対象症例	51		50		101	
発現例数	7 (13.7)		10 (20.0)		17 (16.8)	
副作用の内容	実施例数	発現例数	実施例数	発現例数	実施例数	発現例数
〈血液学的検査〉						
白血球減少（症）	51		50	1 (2.0)	101	1 (1.0)
赤血球減少	51	2 (3.9)	50	1 (2.0)	101	3 (3.0)
ヘモグロビン減少	51	2 (3.9)	50	2 (4.0)	101	4 (4.0)
ヘマトクリット値減少	51	2 (3.9)	50	1 (2.0)	101	3 (3.0)
〈血液生化学的検査〉						
血清総蛋白減少	50	1 (2.0)	50		100	1 (1.0)
血清アルブミン低下	50	1 (2.0)	48		98	1 (1.0)
血清 AST (GOT) 上昇	51		50	1 (2.0)	101	1 (1.0)
血清 ALT (GPT) 上昇	51	1 (2.0)	50	1 (2.0)	101	2 (2.0)
γ-GTP 上昇	49	1 (2.0)	49		98	1 (1.0)
AIP 上昇	51	3 (5.9)	50		101	3 (3.0)
血清 LDH 上昇	51	2 (3.9)	50	3 (6.0)	101	5 (5.0)
血清コレステロール上昇	50		49	2 (4.1)	99	2 (2.0)
トリグリセライド上昇	49		49	3 (6.1)	98	3 (3.1)
BUN 上昇	51	1 (2.0)	50		101	1 (1.0)
血中尿酸上昇	51		50	1 (2.0)	101	1 (1.0)
〈尿検査〉						
尿糖陽性	51		50	2 (4.0)	101	2 (2.0)
尿沈渣（赤血球）陽性	50		50	2 (4.0)	100	2 (2.0)
尿沈渣（白血球）陽性	51		50	2 (4.0)	101	2 (2.0)
尿円柱	47	1 (2.1)	47		94	1 (1.1)

Note 1: Adverse drug reactions: Entered according to the glossary (J-ART). % in (). Note 2: The number of patients with occurrence of the events whose causal relationship to study medication was judged as “definite”, “probable”, “possible” and “not related”

Table 15. Incidence of adverse signs and symptoms by time of occurrence

項目名	群	4週 以内	4-8週 以内	8-12週 以内	12-16週 以内	16-20週 以内	20-24週 以内	24週-
皮膚 皮膚附属器障害	発疹	3M 1M			1 (2.0)			
	湿疹	3M 1M		1 (2.0)				
	皮疹	3M 1M			1 (2.0)			
	皮膚炎	3M 1M	1 (2.0)					
筋・骨格系障害	関節痛	3M 1M	1 (2.0)					
	関節症	3M 1M				1 (2.0)		
	腱鞘炎	3M 1M				1 (2.0)		
中枢・末梢神経系障害	手指のこわばり	3M 1M		1 (2.0)	1 (2.0)			
	手指しびれ	3M 1M				1 (2.0)		
	顎部のこわばり	3M 1M	1 (2.0)					
自律神経系障害	多汗	3M 1M	1 (2.0)					
	発汗	3M 1M	1 (2.0)				1 (2.0)	
消化管障害	下腹部痛	3M 1M					1 (2.0)	
代謝・栄養障害	高脂血症	3M 1M		1 (2.0)				
内分泌障害	女性化乳房	3M 1M				1 (2.0)		
血管（心臓外）障害	脳梗塞	3M 1M						1 (2.0)
赤血球障害	貧血	3M 1M						1 (2.0)
一般的全身障害	浮腫	3M 1M	1 (2.0)					
	ほてり	3M 1M	1 (2.0)		1 (2.0)		1 (2.0)	
	腫瘍	3M 1M	1 (2.0)					
適用部位障害	注射部硬結	3M 1M	2 (4.0)	1 (2.0)		1 (2.0)		
	注射部疼痛性硬結	3M 1M		1 (2.0)		1 (2.0)		
抵抗機能障害	化膿	3M 1M			1 (2.0)			

Note: Figures denote number of patients and % is shown in ().

ら1カ月徐放型の TAP-144-SR (1M) よりも投与間隔の長い3カ月徐放型の TAP-144-SR (3M) が開発され市販されている。

TAP-144-SR (3M) は, TAP-144-SR (1M) のマイクロカプセル基剤主成分である乳酸・グリコール酸重合体 (モル比3:1) (PLGA) を, 乳酸重合体

Table 16. Incidence of abnormal alterations of laboratory variables by time of occurrence

項目名	群	4 週以内	4-8 週以内	8-12週以内	12-16週以内	16-20週以内	20-24週以内	24週-
白血球減少	3M				1 (2.0)			
	1M							
赤血球減少	3M		1 (2.0)					1 (2.0)
	1M					1 (2.0)		
ヘモグロビン減少	3M		1 (2.0)					1 (2.0)
	1M		1 (2.0)			1 (2.0)		
ヘマトクリット値減少	3M		1 (2.0)					1 (2.0)
	1M					1 (2.0)		
血清総蛋白減少	3M						1 (2.0)	
	1M							
血清アルブミン低下	3M						1 (2.0)	
	1M							
血清 GOT 上昇	3M							1 (2.0)
	1M							1 (2.0)
血清 GPT 上昇	3M							1 (2.0)
	1M					1 (2.0)		
γ-GTP 上昇	3M							1 (2.0)
	1M							
AL-P 上昇	3M		1 (2.0)	1 (2.0)				1 (2.0)
	1M							
血清 LDH 上昇	3M		1 (2.0)			1 (2.0)		
	1M		1 (2.0)	1 (2.0)				1 (2.0)
血清コレステロール上昇	3M							
	1M		1 (2.0)	1 (2.0)				
トリグリセライド上昇	3M							
	1M		2 (4.1)		1 (2.0)			
BUN 上昇	3M					1 (2.0)		
	1M							
血中尿酸上昇	3M							
	1M					1 (2.0)		
尿糖陽性	3M							
	1M		2 (4.0)					
尿沈渣	3M						1 (2.0)	
	1M							
	3M							
	1M			1 (2.0)			1 (2.0)	
	3M			1 (2.1)				
	1M							
尿円柱	3M							
	1M							

Note: Figures denote number of patients and % is shown in ().

(PLA) に変更し, 主薬 TAP-144 を TAP-144-SR (1M) の3倍 (11.25 mg) 含有することにより, 主薬 TAP-144 のマイクロカプセルからの放出期間が, TAP-144-SR (1M) の約4週間から約12~13週間と約3倍に延長した. この結果は非臨床試験⁵⁾においても確認され, 動物 (ラット, イヌ) で TAP-144-SR (1M) の約3倍以上の17~18週間にわたって, 血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下に抑制した. 臨床試験では, 欧州で未治療例を対象に実施された第Ⅰ相試験⁶⁾において, TAP-144-SR (3M) 単回投与で13週間以上にわたり血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下に抑制した. 同じく未治療例を対象とした第Ⅱ相試験¹⁾では TAP-144-SR (1M) 3回投与と TAP-

144-SR (3M) 1回投与の比較から両群のホルモン薬物動態, 有効性および安全性は同程度であることが確認された.

本邦でも, 投与利便性の観点から, 1カ月徐放性製剤より投与間隔の長い徐放性製剤が要望され, TAP-144-SR (3M) を開発するに至った. 本邦での開発にあたり, 日常診療の実態から, TAP-144-SR (3M) を前立腺癌患者に投与する場合は, 既存の1カ月徐放型のリュープリン®注射用3.75を投与し, 効果の安定が得られている患者に対して3カ月徐放型の TAP-144-SR (3M) に切替えることが多いと予想された. そこで, リュープリン®注射用3.75が投与され, 効果の安定が得られている前立腺癌患者 (既治療例) に対し

て、無作為割付けによる多施設共同非盲検群間比較試験により TAP-144-SR (3M) または TAP-144-SR (1M) に切り替え、ホルモン・薬物動態、有効性および安全性を検討した。

その結果、ホルモン動態では、血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果の維持率は両群共に100%であった。有効性では「前立腺癌の判定基準」にしたがった総合効果の維持率 (stable 以上) は TAP-144-SR (3M) 群 : 80.4%, TAP-144-SR (1M) : 84.0%と大きな違いがなく、TAP-144-SR (1M) と同様の抗腫瘍効果が示された。

薬物動態では両製剤の初期放出相 (0 ~ 1 週) を除いた血清中 TAP-144 (代謝物 M-I を含む) 濃度の AUC_{1-12W} において TAP-144-SR (3M) の AUC_{1-12W} 実測値の平均値は TAP-144-SR (1M) のその77.0%であった。これは、治験薬投与 5, 6 週後および 9, 10 週後の血清中薬物濃度の平均値が TAP-144-SR (3M) 群に比べ TAP-144-SR (1M) 群の方が高く、両製剤の初期放出相から定常状態になるまでの期間および両製剤の薬物放出パターンの違いのためと考えられた。血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果は同等で、抗腫瘍効果も同様の結果であったことから、TAP-144-SR (3M) は定常状態においてある程度の血清中 TAP-144 濃度が得られていれば TAP-144-SR (1M) と同様に血清中テストステロン濃度を去勢レベルに抑制して抗腫瘍効果を示すと考えられた。

安全性では治験薬との因果関係が否定できない自他覚的随伴症状および臨床検査値の異常変動の発現率と発現時期は両群で同様の結果であり、TAP-144-SR (3M) に特に危惧すべき所見もみられなかった。また、徐放期間を延長したことによる新たな有害事象の発現もみられなかった。重篤な有害事象は10例 (TAP-144-SR (3M) 群 : 4 例, TAP-144-SR (1M) 群 : 6 例) でみられ、TAP-144-SR (3M) の「脳梗塞による死亡」以外はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。「脳梗塞による死亡」は、治験終了後に発現し、TAP-144-SR (3M) との因果関係を否定できるだけの十分な評価材料がなかったため「関連あるかもしれない」と判定された症例であった。

以上の成績から、TAP-144-SR (3M) は、TAP-144-SR (1M) と同様に血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下に抑制して前立腺癌に対して高い抗腫瘍効果を示すこと、また、安全性においても TAP-144-SR (1M) と比べ副作用の発現頻度および発現時期に大きな違いがなく、特に危惧すべき所見がみられなかったことから、前立腺癌患者に対して優れた有用性を示す薬剤であることが確認された。

結 語

市販薬リュープリン®注射用3.75により抗腫瘍効果が安定して得られている日本人前立腺癌患者 (既治療例) 103例を対象として、被験薬 TAP-144-SR (3M) (TAP-144 として 11.25 mg 含有) 2 回投与群と対照薬 TAP-144-SR (1M) (TAP-144 として 3.75 mg 含有) 6 回皮下投与群の無作為割付けによる多施設共同非盲検群間比較試験を実施し、治験薬 TAP-144-SR (3M) のホルモン・薬物動態、有効性および安全性を検討した。

(1) ホルモン動態 (血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持効果および推移)

血清中テストステロン濃度の去勢レベル維持率は両群共に100%であった。

(2) 有効性 (抗腫瘍効果)

「前立腺癌の判定基準」に従った総合効果の維持率 (stable 以上) は TAP-144-SR (3M) 群 : 80.4%, TAP-144-SR (1M) 群 : 84.0%と大きな違いがなく、TAP-144-SR (1M) と同様の抗腫瘍効果が示された。

(3) 薬物動態

TAP-144-SR (3M) 群の AUC_{1-12W} 実測値の平均値は TAP-144-SR (1M) 群のその77.0%であった。

(4) 安全性

安全性では両群とも主に薬理作用によると思われる副作用がみられたが、ほとんどのものが一過性であり、その種類や発現頻度および発現時期に大きな違いはみられなかった。また、徐放期間を延長したことによって、新たに発現した特に危惧すべき所見はみられなかった。

以上の結果から、TAP-144-SR (3M) はホルモン薬物動態、有効性および安全性に関して、既に承認されているリュープリン®注射用3.75の3回投与とほぼ同様の成績が得られ、長期にわたる前立腺癌治療に適した薬剤であると考えた。

文 献

- 1) Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, et al.: Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuporelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* **30**: 7-14, 1996
- 2) 日本泌尿器科学会. 日本病理学会: 泌尿器科 病理, 前立腺癌取扱い規約. 第2版, p 99-106, 金原出版, 東京, 1992
- 3) 日本癌治療学会, 癌治療効果判定基準作成委員会: 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について. *日本癌治療学会誌* **32**: 61-65, 1997
- 4) 黒岩哲夫: 前立腺癌の疫学. 前立腺シンポジウム, 1995

- 5) Okada H, Doken Y, Ogawa Y, et al.: Sustained suppression of the pituitary-gonadal axis by leuporelin three-month depot microspheres in rats and dogs. *Pharm Res* **11**: 1199-1203, 1994
- 6) Fornara P and Jocham D: Clinical study results of the new formulation leuporelin acetate three-month depot for the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urol Int* **56**: 18-22, 1996
 (Received on August 7, 2002)
 (Accepted on September 24, 2002)
 (迅速掲載)